



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Persistência do Canal Arterial

Tânia Sofia Matias Mendes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professor Doutor Luís Bronze

Covilhã, maio de 2015

Dedicatória

Aos meus Pais e Irmão

Agradecimentos

Um agradecimento a todos os que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho e desta etapa de Vida. Ao Professor Doutor Luís Bronze pelas orientações prestadas. À Dr.^a Fátima Pinto por me receber no Serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital de Santa Marta. À minha família pelo apoio sempre presente.

Resumo

O canal arterial é uma estrutura vascular que une a artéria aorta descendente ao segmento superior do tronco da artéria pulmonar, perto da origem da artéria pulmonar esquerda. É uma estrutura essencial à vida fetal intrauterina e que fecha espontaneamente após o nascimento. Após as primeiras semanas de vida, a persistência do canal arterial é considerada anormal, constituindo uma das cardiopatias congênitas com maior incidência nos recém-nascidos prematuros, estando também presente nos recém-nascidos de termo.

São fatores que promovem o relaxamento muscular, e portanto mantêm o canal arterial permeável, as prostaglandinas, o óxido nítrico e a bradicinina. Por outro lado, fatores como oxigênio, altas doses de bradicinina e o sistema nervoso autônomo promovem a constrição da camada muscular. Existem algumas alterações genéticas que se associam à maior probabilidade de persistência do canal arterial, assim como fatores ambientais.

O meio de diagnóstico mais sensível para a persistência do canal arterial é a ecocardiografia, sendo possível a realização de tomografia computadorizada e ecografia intravascular para melhor caracterização da estrutura do canal arterial.

Clinicamente, a persistência do canal arterial, pode ser assintomática ou ter consequências graves associadas como hipertensão pulmonar.

O encerramento do canal arterial está recomendado em pacientes sintomáticos que apresentem um *shunt* esquerdo-direito significativo, que tenham sinais de dilatação auricular ou ventricular esquerda e ainda nos casos em que se verifique hipertensão pulmonar reversível. Em pacientes com hipertensão pulmonar irreversível não está recomendado o encerramento do canal arterial. Quando o canal arterial persistente é pequeno ou silencioso sem um *shunt* esquerdo-direito significativo, a decisão de encerrar ainda não é clara e consensual.

Para o seu encerramento podem utilizar-se os inibidores das cicloxigenases como a indometacina, o ibuprofeno e o paracetamol. Para o encerramento percutâneo existem vários dispositivos que têm vindo a evoluir de modo a reduzir cada vez mais as complicações associadas, sendo considerada uma alternativa com bons resultados nesta patologia. A opção de encerramento cirúrgico reserva-se para os casos em que a terapêutica médica se tenha revelado ineficaz ou em situações selecionadas clinicamente.

Palavras-Chave

canal arterial persistente; indometacina; ibuprofeno; tratamento percutâneo; cirurgia cardíaca

Abstract

The ductus arteriosus is a vascular structure that connects the descending aorta to the top of the pulmonary trunk, near the left pulmonary artery origin. It is an essential structure for intrauterine fetal life which closes spontaneously after birth. After the first few weeks of life, patency of the ductus arteriosus is considered abnormal, constituting one of the congenital heart diseases with a higher incidence in premature infants and also in term newborns.

Factors that promote muscle relaxation, and thus maintain a patent ductus arteriosus, are prostaglandins, nitric oxide and bradykinin. Other metabolic agents such as oxygen, high doses of bradykinin and the autonomic nervous system promote the constriction of the muscle layer. There are, also, a few genetic changes that are associated with greater likelihood of patent ductus arteriosus, as well as environmental factors.

The most sensitive diagnostic method for patent ductus arteriosus is echocardiography, but it is also possible to perform computed tomography and intravascular ultrasound to better characterize the ductus arteriosus structure.

Clinically, patent ductus arteriosus, may be asymptomatic or, on the contrary, present itself with serious consequences, such as pulmonary hypertension.

The closure of the ductus arteriosus is recommended in symptomatic patients who have a significant left-right shunt, which have signs of left atrial or ventricular dilation and even in cases where there is reversible pulmonary hypertension. In patients with irreversible pulmonary hypertension the closure of the ductus arteriosus is not recommended. When the patent ductus arteriosus is small or silent without a significant left-right shunt, the decision to close is not yet clear cut and consensual.

For the ductus arteriosus closure, inhibitors of cyclooxygenase, such as indomethacin, ibuprofen and acetaminophen can be used. For percutaneous closure there are several devices that have evolved to reduce associated complications and this is considered an effective alternative for this clinical entity. The surgical ligation option is reserved for cases where medical therapy was deemed ineffective or in selected clinical situations.

Key-words

patent ductus arteriosus; indomethacin; ibuprofen; percutaneous treatment; heart surgery

Índice

DEDICATÓRIA	iii
AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
ÍNDICE	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE QUADROS	ix
LISTA DE ACRÓNIMOS	x
INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS	2
OBJETIVO GERAL	2
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	2
MATERIAL E MÉTODOS	3
EMBRIOLOGIA	4
ANATOMIA	5
HISTOLOGIA	6
FISIOLOGIA	7
MECANISMOS DE REGULAÇÃO	7
FISIOPATOLOGIA	10
FATORES GENÉTICOS	12
FATORES AMBIENTAIS	14
CLÍNICA E HISTÓRIA NATURAL	15
DIAGNÓSTICO	17
MEIOS COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO	17
ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS	20
ESTRATÉGIA CONSERVADORA	21
TRATAMENTO FARMACOLÓGICO	21
INTERVENÇÃO PERCUTÂNEA	23
TRATAMENTO CIRÚRGICO	25
LINHAS ORIENTADORAS PARA ADULTOS	26
PROGNÓSTICO	29
PRESPETIVAS FUTURAS	30
CONCLUSÃO	31
BIBLIOGRAFIA	32

Lista de Figuras

Figura 1. Classificação de Krichenko do canal arterial persistente

Figura 2. Canal arterial persistente

Figura 3. *Gianturco® coils* de tamanhos diferentes

Figura 4. *Amplatzer® ductal occluder*

Figura 5. *Amplatzer® ductal occluder II*

Figura 6. Encerramento percutâneo do canal arterial com *Amplatzer ductal occluder*

Lista de Quadros

- Quadro 1.** Classificação do canal arterial de Krichenko
- Quadro 2.** Cromossomas, genes e alelos afetados na persistência do canal arterial isolada, síndrome de Char e aneurisma/dissecção familiar da aorta torácica
- Quadro 3.** Indicações da *European Society of Cardiology* para o encerramento do canal arterial no adulto

Lista de Acrónimos

ACTA2	Actina, Alfa 2, Músculo Liso, Aorta
AE	Aurícula Esquerda
AGTR1	Recetor de Angiotensina II, Tipo 1
Ao	Artéria Aorta
AP	Artéria Pulmonar
BNP	Péptido Natriurético Tipo-B
CA	Canal Arterial
CACNA1G	Canal de Cálcio Dependente de Voltagem, Tipo T, Subunidade Alfa 1G
CACNB2	Canal de Cálcio Dependente de Voltagem, Subunidade Beta 2
COX	Cicloxigenase
COX-1	Cicloxigenase 1
COX-2	Cicloxigenase 2
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ESR1	Recetor de Estrogénio 1
ET _A	Recetor de Endotelina A
ET _B	Recetor de Endotelina B
HTP	Hipertensão Pulmonar
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IVUS	Ultrassonografia Intravascular
KCNA2	Canal de Potássio Dependente de Voltagem, Subfamília <i>Shaker-Related</i> , Membro 2
LMNA	Lâmina A/C
mRNA	RNA mensageiro
MYH11	Miosina, Cadeia Pesada 11, Músculo Liso

PAP	Pressão da Artéria Pulmonar
PAS	Pressão Arterial Sistêmica
PCA	Persistência do Canal Arterial
PGE2	Prostaglandina E2 ou Dinoprostona
PGI2	Prostaglandina I2 ou Prostaciclina
PTGIS	Prostaglandina I2 Sintetase
RVP	Resistência Vascular Pulmonar
RVS	Resistência Vascular Sistêmica
TC	Tomografia Computorizada
TFAP2B	Fator de Transcrição AP-2 Beta
VD	Ventrículo Direito
VE	Ventrículo Esquerdo

Introdução

O canal arterial (CA) é uma estrutura vascular que une a artéria aorta (Ao) descendente ao segmento superior do tronco pulmonar, perto da origem da artéria pulmonar (AP) esquerda. É uma estrutura essencial à vida fetal intrauterina, que fecha espontaneamente após o nascimento. Após as primeiras semanas de vida a Persistência do Canal Arterial (PCA) é considerada anormal (1) (2).

A PCA pode ser dividida em dois grupos: 1- condição rara em recém-nascidos a termo, que pode existir como parte de outras anomalias físicas, ou como achado isolado; 2- condição comum presente em muitos recém-nascidos prematuros, na sua maioria com PCA de forma isolada (3).

Os fatores responsáveis pela PCA não são ainda completamente conhecidos.

A incidência das doenças cardíacas congênitas está estimada entre 6 a 8/1000 nascimentos vivos na população geral (4). A PCA na forma isolada representa entre 6 a 11% das alterações cardíacas congênitas (5).

O número de prematuros que sobrevivem tem aumentado, o que levou ao aumento subsequente da prevalência da PCA para 13,5% entre os defeitos cardíacos congênitos, aquando do nascimento (6).

Em prematuros, a PCA é devida a fatores fisiológicos relacionados com a condição de prematuridade, sendo a sua incidência de 8 em 1000 nascimentos vivos, com uma incidência superior em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso (entre 501 a 1500g) (1) (7). Dos prematuros com peso inferior a 1000g, 65% apresentam PCA (8).

Nos recém-nascidos de termo, a PCA ocorre esporadicamente e apresenta uma incidência de 1 em 2000 nascimentos vivos, constituindo cerca de 10% de todas as doenças cardíacas congênitas e a segunda alteração cardíaca congênita mais frequente neste grupo (1).

A relação entre sexo feminino e masculino, para esta entidade, é 2:1. Esta proporção reúne consenso entre a maioria dos estudos realizados (1) (9).

Objetivos

Objetivo Geral

Realizar uma revisão bibliográfica subordinada ao tema da Persistência do Canal Arterial.

Objetivos Específicos

Para a revisão proposta foram definidos os seguintes objetivos específicos: - 1. Rever a fisiopatologia do CA persistente, 2. Avaliar a importância dos fatores genéticos e ambientais na PCA, 3. Analisar os métodos de diagnósticos utilizados, 4. Comparar os diferentes tipos de terapêuticas disponíveis.

Material e Métodos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica utilizando os termos de pesquisa “*patent arterial duct*”, “*patent ductus arteriosus*”, “*indomethacin*”, “*ibuprofen*”, “*percutaneous treatment*”, “*cardiac surgery*” na base de dados PubMed, bem como em publicações periódicas em suporte de papel subordinadas ao tema, sendo considerados artigos de investigação e revisão de outros autores. Os artigos selecionados foram publicados entre 1989 e 2015.

Embriologia

O CA é uma estrutura fetal essencial na vida intrauterina. Durante a embriogênese, no desenvolvimento normal do sistema cardiovascular, os arcos aórticos, bilaterais e simétricos, sofrem alterações morfológicas e funcionais (3). As porções proximais do sexto arco aórtico embrionário persistem como artérias pulmonares proximais e a porção distal persiste como o CA, que une o tronco da AP com a Ao dorsal, distalmente à origem da artéria subclávia esquerda. Em condições normais o sexto arco aórtico distal direito degenera. Estas adaptações devem estar terminadas na oitava semana da vida fetal (1) (3) (10).

Anatomia

Quanto às dimensões, o CA constitui um canal de ligação com comprimento variável e um diâmetro semelhante ao da Ao descendente. Normalmente, a extremidade aórtica do CA tem um diâmetro superior à extremidade da artéria pulmonar, o que faz com que a sua forma seja cônica (1) (10). A classificação do CA é baseada na sua forma (11) .

Quadro 1: Classificação do CA de Krichenko et al. Adaptado de Krichenko et al (11)

Tipo A	Cônico, com ampola aórtica bem definida e constrição na extremidade pulmonar
Tipo B	Largo e de comprimento reduzido
Tipo C	Tubular, sem constrições
Tipo D	Complexo, com múltiplas constrições
Tipo E	Alongado, com constrição a partir do bordo anterior da traqueia

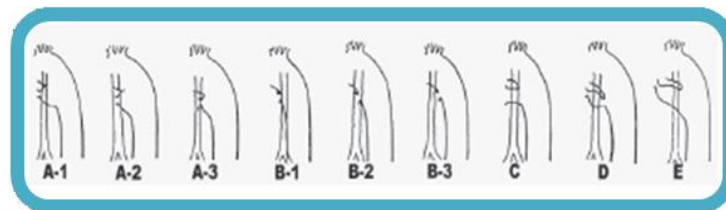


Figura 1: Classificação Krichenko do canal arterial persistente. Adaptado de De Dios (12)

O tamanho do CA, a configuração e a relação com estruturas vizinhas são pontos fundamentais para a determinação da resistência do fluxo sanguíneo, importante na classificação da gravidade do *shunt*, bem como para o planejamento da intervenção terapêutica com o objetivo de encerrar o CA. (1) (10)

Histologia

A estrutura microscópica do CA é substancialmente diferente da estrutura do tronco da AP adjacente e da Ao. Histologicamente é formado por uma membrana elástica interna, uma camada muscular na túnica média e uma camada adventícia externamente. Embora a espessura da parede destes vasos e do CA seja semelhante, a camada média do CA é predominante, sendo constituída por camadas dispostas longitudinalmente e em espiral de células de músculo liso, entre camadas concêntricas de tecido elástico, ao contrário do que acontece na Ao e no tronco da AP, onde existem apenas fibras elásticas posicionadas circunferencialmente. A contração destas células musculares permite o encerramento fisiológico do CA. A camada íntima é fina e irregular com material mucóide abundante - as almofadas mucóides (1) (2) (10).

Existe uma relação entre a idade gestacional e a maturação microscópica do CA: o espessamento da camada íntima é um processo contínuo que tem início no segundo trimestre da gravidez (2).

A progerina é uma variante por *splicing* da lâmina A/C, expressa seletivamente nas células da camada íntima e média interna do CA fechado. A sua presença é mutuamente exclusiva em relação à lâmina A/C. Assim, a ativação do gene LMNA por *splicing* alternativo está envolvida na remodelação do sistema circulatório durante o encerramento normal do CA. A necrose citolítica que permite a oclusão do CA inicia-se nas camadas íntima e média interna onde se verifica uma maior expressão de progerina evidenciando uma relação funcional entre esta molécula e a morte celular das células do CA (13).

Fisiologia

Na vida fetal as trocas gasosas têm lugar na placenta e não nos alvéolos, o que faz com que seja apenas necessária uma pequena quantidade de sangue para assegurar as necessidades metabólicas e nutricionais dos pulmões. (10)

Assim, na circulação fetal, aproximadamente 65% do débito cardíaco é da responsabilidade do ventrículo direito (VD) e apenas 5 a 10% é enviado para a circulação pulmonar. A maior parte do débito do VD, cerca de 55%, passa no CA, que constitui parte da câmara de saída do VD, e é enviada para a Ao descendente, sendo desviada da circulação pulmonar de alta pressão para a circulação com pressão mais baixa da placenta. (1) (2) (9) (10) Aproximadamente 40 a 50% do fluxo da Ao descendente passa pelas artérias umbilicais e é dirigido para a placenta onde tem lugar a hematose. O fluxo restante é dirigido para perfusão dos órgãos e da parte inferior do corpo (2) (14).

Mecanismos de Regulação

Dado que o CA apresenta uma camada muscular predominante, a sua abertura e encerramento dependem de vários fatores relaxantes e constritores (2). Dos fatores que promovem o relaxamento muscular fazem parte: prostaglandinas, óxido nítrico e bradicinina (que promove a produção de prostaglandinas e óxido nítrico). Por outro lado, fatores como oxigénio, altas doses de bradicinina e o sistema nervoso autónomo (simpático e parassimpático) contribuem para a constrição da camada muscular. O efeito vasoconstritor é dependente da dose e é mediado por neurotransmissores - acetilcolina, histamina, serotonina e catecolaminas (2) (15). Com o avançar da idade gestacional, o CA torna-se menos sensível aos estímulos dilatadores e mais sensível a estímulos que promovem a constrição (15).

Desta forma, o CA encontra-se aberto e funcionante na vida fetal como resultado da exposição a várias condicionantes, entre as quais a exposição a uma baixa pressão parcial de oxigénio, prostaglandinas circulantes e produzidas localmente e produção local de óxido nítrico (10).

A exposição ao oxigénio é um mecanismo que conduz à constrição do CA e, com o avançar da idade gestacional, assiste-se a um aumento da resposta das células ao oxigénio. No início da vida intrauterina a pressão parcial de oxigénio é baixa, o que permite que o CA esteja permeável. Com o nascimento há um aumento pressão parcial de oxigénio, fator que permite a contração do CA. (10)

O óxido nítrico é produzido pelas células constituintes do CA, contribuindo para o seu estado permeável (10)

A produção de prostaglandinas é dependente de duas enzimas: cicloxigenase 1 (COX-1) - expressa endogenamente - e cicloxigenase 2 (COX-2) - produzida localmente em processos de inflamação. (16) A ação das prostaglandinas sobre o CA tem sido bastante estudada, existindo consenso quanto ao seu efeito vasodilatador (2). Prostaglandinas vasodilatadoras como a prostaglandina E2 (PGE2) contribuem para a manutenção do CA na vida fetal e neonatal. O CA imaturo produz mais prostaglandinas e é bastante sensível ao seu efeito relaxante. A inibição da síntese de prostaglandinas, através da inibição das enzimas cicloxigenases, conduz à contração do CA. Após o nascimento as PGE2 são metabolizadas nos pulmões, diminuindo drasticamente a sua concentração plasmática em apenas três horas (10). O espessamento da camada íntima, que tem início no segundo trimestre de gravidez, é da responsabilidade da prostaglandina I2 sintetase (PTGIS), que assim apresenta também um papel regulador no CA (2). Aquando do encerramento do CA verifica-se uma elevada concentração de PTGIS nas células de músculo liso da camada íntima, que se revela mais espessa (16).

A endotelina, produzida pelas células endoteliais, apresenta uma função vasoconstritora. Existem dois recetores transmembranares acoplados a proteína-G da endotelina: endotelina A (ET_A) e endotelina B (ET_B). O recetor ET_B inibe o crescimento celular e afasta a endotelina inibindo a vasoconstrição dela dependente (17). Vários estudos demonstraram que antagonistas dos recetores da endotelina causam uma forte inibição do efeito vasoconstritor dos inibidores das COX na vida fetal, bem como do efeito fisiológico vasoconstritor do oxigénio, no período pós-natal (18) (19).

Logo após o nascimento cessa a circulação sanguínea placentária, verifica-se a insuflação pulmonar, vasodilatação pulmonar e encerramento do *foramen ovale*. O rápido aumento na resistência vascular sistémica (RVS) e a diminuição da resistência vascular pulmonar (RVP) gera um fluxo invertido no CA. Alguns minutos após o nascimento, 90% do débito do VD é direcionado para as artérias pulmonares. Com a diminuição da RVP existe um aumento no fluxo sanguíneo pulmonar, que vai culminar com o encerramento do CA (20) (21). A pressão parcial de oxigénio a que as células estão expostas aumenta, a concentração de PGE2 baixa consideravelmente e a pressão sanguínea dentro do lúmen do CA diminui devido a uma RVP mais baixa (10).

O encerramento normal do CA em recém-nascidos a termo é dividido em duas fases: funcional e anatómico. No primeiro, a contração do músculo liso provoca o encerramento funcional do lúmen entre 24 a 72 horas depois do nascimento (2). A oclusão anatómica do CA tem lugar alguns dias ou semanas depois do nascimento e é consequência da constrição funcional prévia (10). O CA começa a fechar na extremidade da AP e a sua constrição continua até à extremidade da Ao (2).

A oclusão funcional do CA é induzida pela maior pressão sanguínea de oxigénio (22). Este processo intrínseco da contração das células do músculo liso é mediado pelas

prostaciclina e endotelina (2) (18). Devido à diminuição do fluxo sanguíneo dentro do CA, a camada muscular média sofre um processo de hipóxia. Este estado induz a morte celular local das células de músculo liso na camada média, bem como a produção de fatores de crescimento induzidos pela hipóxia (10).

De seguida, assiste-se a uma remodelação da parede vascular com formação da neointima, como consequência da proliferação e migração de células da túnica média para as camadas subendoteliais (2). Os fatores de crescimento, induzidos pela hipóxia, estimulam a proliferação endotelial, conduzindo a um espessamento da camada íntima (10).

A proliferação do endotélio resulta em fibrose, sendo produzida, entre duas a três semanas, uma banda fibrosa no lugar do CA - o *ligamentum arteriosum* (10). A hipóxia da camada média inibe ainda a produção local de prostaglandinas e de óxido nítrico, prevenindo a reabertura do CA (10).

Em recém-nascidos prematuros o CA permanece aberto por vários dias depois do nascimento. Existe um atraso na remodelação da camada da túnica média que é menos sensível ao aumento da pressão parcial de oxigénio, provavelmente devido a imaturidade das estruturas (2) (3) (10). O CA imaturo é também mais sensível ao efeito das PGE2 e do óxido nítrico, já que a concentração plasmática de prostaglandinas permanece elevada por não terem sido metabolizadas nos pulmões, ainda imaturos. Quando ocorre a constrição do CA, muitas das vezes a hipóxia da camada média não se mostra suficiente para permitir o encerramento anatômico, podendo ocorrer a reabertura do CA (3) (10).

Em recém-nascidos de termo o CA fecha espontaneamente até às 72 horas de vida em 90% dos indivíduos e em 96 horas 100% dos recém-nascidos têm o CA encerrado (23). Espera-se que em prematuros saudáveis, nascidos entre as 30 e 37 semanas de gestação, o CA feche espontaneamente no segundo dia de vida em 50 a 58% dos casos e no terceiro dia esteja já fechado em 81 a 87% do total de indivíduos (2) (6).

Recentemente, tem sido objeto de estudo a relação entre a quantidade de plaquetas circulantes e o encerramento do CA, em recém-nascidos prematuros. A formação de agregados plaquetários foi identificada como tendo um papel crucial na constrição do CA, bem como na remodelação luminal. A trombocitopenia foi, concomitantemente, apontada como um fator de risco independente para a PCA (24).

Fisiopatologia

Depois do nascimento, a resistência da circulação sistêmica aumenta, enquanto se assiste a uma queda na RVP. Esta situação dá origem a um *shunt* esquerdo-direito que aumenta nas primeiras semanas de vida. Fatores como o tamanho do CA, a relação entre a resistência vascular sistêmica e pulmonar e a função do ventrículo esquerdo (VE) são fundamentais para determinar a magnitude do *shunt* e, conseqüentemente, qual o seu impacto hemodinâmico (10).

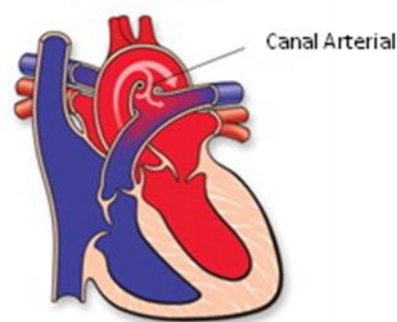


Figura 2: Canal arterial persistente. Adaptado de *American Heart Association* (25)

Assim, o impacto hemodinâmico da PCA é determinado pela magnitude do *shunt* que depende, por sua vez da resistência do fluxo do CA. O tamanho, o diâmetro, a forma e configuração do CA determinam a sua resistência. Sendo o fluxo dinâmico e pulsátil, a elasticidade da parede afeta a impedância do fluxo sanguíneo (10).

A magnitude do *shunt* depende da resistência do CA e do gradiente de pressão entre a Ao e a AP. Este gradiente é dinâmico, tendo um componente sistólico e outro diastólico e depende, por sua vez, da resistência vascular sistêmica e pulmonar (26).

Este *shunt* esquerdo-direito provoca um fluxo sanguíneo pulmonar excessivo que diminui a *compliance* pulmonar e aumenta o esforço respiratório, em pacientes com *shunt* moderado a grave. O *shunt* é ainda responsável pela sobrecarga do VE que resulta do aumento do retorno sanguíneo, causando aumento da pressão telediastólica da aurícula esquerda (AE) e do VE. Como compensação (imposta pela lei de Frank-Starling), o VE eleva o volume sistólico e pode eventualmente desenvolver hipertrofia excêntrica (que se associa à sobrecarga de volume). A sobrecarga do VE pode levar à sua falência (manifesta por insuficiência cardíaca) se o fluxo proveniente do *shunt* for superior a 50% do seu débito (10) (26).

Adaptações neuroendócrinas como aumento da atividade simpática e de catecolaminas circulantes resultam em contractilidade aumentada e maior frequência cardíaca (26).

A longo prazo, podem existir outras complicações decorrentes da manutenção do *shunt*. O excesso de fluxo sanguíneo para os pulmões pode originar hipertensão pulmonar (HTP), bem como alterações morfológicas a nível vascular pulmonar: hipertrofia da camada média das arteríolas, proliferação e fibrose da camada íntima e eventual obliteração de arteríolas e capilares, com conseqüente aumento da RVP. Esta forma de HTP, devida ao *shunt* esquerdo-direito, é designada como síndrome de Eisenmenger (10) (26).

Pelo estabelecimento da síndrome de Eisenmenger, quando a RVP excede a RVS, o *shunt* originado pela PCA, passa a ser um *shunt* direito-esquerdo (10) (26).

Em recém-nascidos prematuros, assiste-se a uma queda célere na RVP, de que resulta um *shunt* esquerdo-direito através do CA permeável, tendo como conseqüência a sobrecarga da circulação pulmonar e um débito sistémico baixo (10). Devido à sua prematuridade, estes recém-nascidos apresentam uma dificuldade respiratória que normalmente melhora em dois a três dias. Se o CA se mantiver permeável, esta situação pode ser agravada pela alteração da *compliance* pulmonar e é necessária assistência ventilatória (10) (27). O aumento da permeabilidade dos capilares imaturos conduz frequentemente a edema pulmonar podendo evoluir para hemorragia pulmonar, condição muito grave, embora rara, que acontece nas primeiras 72 horas de vida (10) (26) (27).

Ao contrário do que acontece com os recém-nascidos a termo, nos prematuros existe o comprometimento do débito sistémico pela existência do *shunt* que compromete cerca de 50% do débito do VE. Esta condição provoca uma baixa pressão aórtica diastólica e diminuída perfusão dos órgãos. Baixa perfusão renal resulta em falência renal com retenção de volume e insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Da mesma forma, insuficiente perfusão ou isquémia intestinal causa intolerância alimentar e pode provocar enterocolite necrotizante (10).

Fatores genéticos

Vários são os estudos que pretendem aferir a relação de determinadas alterações genéticas e a presença da PCA.

A ocorrência de uma forma de PCA isolada familiar é rara (9). No entanto, alguns estudos revelaram que, em casos de PCA isolada familiar, existe uma forma de hereditariedade autossômica dominante enquanto outros autores defendem uma forma autossômica recessiva com penetrância incompleta. Em situações de indivíduos com pais apresentando consanguinidade, o modo de hereditariedade parece ser autossômico recessivo, estando em causa o cromossoma 12q14 (9). Em famílias em que um indivíduo apresenta PCA existe uma probabilidade aproximada de que 3% da descendência seguinte ter PCA (1) .

Existe evidência de que o gene *AGTR1*, localizado no cromossoma 3, se mostra alterado no CA de recém-nascidos que exibem PCA (6).

A PCA pode apresentar-se ainda como constituinte de outra síndrome. Na síndrome de Char existe uma alteração no cromossoma 6p12-p21, no gene *TFAP2B*, que codifica um fator de transcrição derivado da crista neural e contribui para a diferenciação induzida pelo ácido retinóico (9). Entre as 11 e 22 semanas de gestação verifica-se um aumento no RNA mensageiro (mRNA) do gene *TFAP2B* expresso no CA (28). Esta alteração no gene *TFAP2B* constitui um fator de risco independente para PCA na síndrome de Char, estando também associado a PCA isolada (6) (28). O polimorfismo rs2817399 alelo-(A), está associado a um aumento da incidência de PCA e diminui a expressão de genes envolvidos na constrição do CA induzida pelo oxigênio: *CACNB2* (canal de cálcio-L subunidade beta-2), *CACNA1G* (canal de cálcio-T subunidade alfa-1G) e *KCNA2* (canal de potássio dependente de voltagem) (28) (29) .

No aneurisma/dissecção familiar da aorta torácica (ADAT) com PCA foi identificado um locus no cromossoma 16p12.2-p13.13 com mutações no gene *MYH11* que codifica as cadeias pesadas de miosina do músculo liso (30) (31). O modo de hereditariedade desta mutação é autossômico dominante (9) (32). Mutações no gene *ACTA2*, que codifica as cadeias de actina- α do músculo liso, estão relacionadas, também, com a presença da síndrome do aneurisma/dissecção da aorta torácica e PCA (33).

Como protetores relativamente a PCA foram encontrados o alelo rs 2234693 (P) do polimorfismo PvullpP no gene *ESR1*, o polimorfismo do gene interferão gama rs 2430561 (T) e os alelos rs 493694 (G) e rs 693649 (A) do gene *PTGIS* (3).

Quadro 2: Cromossomas, genes e alelos afetados na PCA isolada, síndrome de Char e aneurisma/dissecção familiar da aorta torácica

	Cromossoma	Gene	Alelo
PCA isolada	1 3 9q 10p12 10q23.3 17q21	KCNA/Kv1.2 AGTR1 TRAF1 CACNB2/CaL-beta2 ACTA2 CACNA1G/alpha16	rs 1056567 (T)
S. Char	6p12621	TRAP2B	rs 2817399 (A) rs 987237 (G)
ADAT	16p12.2-p13.12	MYH11 ACTA2	

Fatores ambientais

Identificaram-se também alguns fatores ambientais associados à presença da PCA.

Gestação imatura constitui o fator de risco principal, embora tenham sido estudadas outras condições implicadas na PCA (28).

A infecção por rubéola durante o primeiro trimestre da gravidez está relacionada com uma maior incidência de PCA, já que a lâmina elástica subendotelial no CA imaturo impede a oclusão anatômica do canal. (1)

A abstinência de exposição pré-natal a glucocorticoides foi identificada como um fator de risco independente para a presença da PCA (28).

Os fatores ambientais, em conjunto com os fatores genéticos, causam alterações no mRNA dos genes que regulam a constrição do CA, sendo responsáveis pela sua persistência. Tanto a gestação imatura como a ausência de exposição pré-natal a glucocorticoides alteram a expressão de mRNA dos canais de cálcio e potássio envolvidos na constrição do CA induzida pelo oxigénio (28).

Em suma, vários fatores de risco podem combinar-se num mesmo indivíduo, levando a um efeito cumulativo na expressão dos canais de cálcio e potássio, que provocam um atraso no encerramento do CA após o nascimento, mesmo quando a produção de prostaglandinas foi inibida (28).

Clínica e História Natural

O encerramento espontâneo do CA pode ocorrer até depois da infância, cerca de 0,6% por ano, dependendo do seu tamanho (10).

A clínica apresentada pelos pacientes depende da magnitude do *shunt* provocado pela PCA e varia desde formas de apresentação assintomáticas a formas graves de ICC e síndrome de Eisenmenger (10) (26).

Ao exame físico, tipicamente encontra-se um sopro contínuo (sisto-diastólico), audível no bordo superior esquerdo do esterno, com irradiação para o bordo inferior esquerdo do esterno e para a parte posterior do tórax. Este sopro pode associar-se a frêmito (10) (26).

Pacientes com *shunt* ligeiro são muitas vezes assintomáticos e a primeira suspeita é dada pela auscultação de um sopro cardíaco, no momento do exame físico. O diagnóstico em casos assintomáticos é muitas vezes realizado acidentalmente na realização de ecocardiograma solicitado por outras situações clínicas (10) (26).

Nas formas ligeiras a moderadas, o *shunt* é compensado durante a infância mas pode desenvolver-se ICC durante a terceira década de vida, secundariamente à sobrecarga crónica do VE (10) (26).

Um indivíduo adulto, com PCA bem tolerada, pode iniciar sintomatologia por combinação com outras patologias adquiridas como doença cardíaca isquémica ou estenose aórtica calcificada. Outro fator predisponente para a sintomatologia pode ser a fibrilhação auricular associada à dilatação crónica e progressiva da AE (26).

Em casos em que exista um *shunt* moderado ou grave, os pacientes apresentam ICC, progressiva, entre as 8 e 10 semanas depois do nascimento. No exame físico deteta-se um pulso rápido, bem como um aumento da pressão de pulso (10) devido ao impulso proeminente do VE (26). Pode ainda notar-se hepatomegália em alguns casos (10), bem como um “ronco” diastólico no ápex cardíaco pelo aumento do volume do VE (26). Os pulsos periféricos apresentam-se proeminentes ou bem delimitados (26). Mesmo em *shunts* graves, apenas se encontram fervores nos pacientes com mais idade e com ICC (26).

Nas situações de *shunt* considerado grave, a insuficiência cardíaca diminui gradualmente depois de 3 a 6 meses após o nascimento, à medida que a RVP aumenta (10).

Nos estados avançados da síndrome de Eisenmenger, devido à sobrecarga crónica pulmonar, os pacientes apresentam cianose, mais evidente com o esforço, quando a RVS diminui (10) (26). Não está presente o sopro durante a sístole ou diástole, pois o *shunt* é mínimo. A auscultação revela um sopro diastólico devido à regurgitação pulmonar e/ou um

sopro holossistólico devido à regurgitação tricúspide. O som de S2 está reforçado pela componente pulmonar (10) (26).

A incidência de endarterite infecciosa associada a PCA tem vindo a diminuir ao longo das últimas décadas, devido à melhoria da saúde oral, acesso a antibioterapia e diminuição geral de infeções na população, nos países desenvolvidos. Nos países em desenvolvimento a incidência mantém-se ainda com valores elevados (34). A existência de vegetações na porção do CA que termina na artéria pulmonar e a ocorrência de eventos embólicos, são da responsabilidade da circulação pulmonar na maioria das vezes e não da circulação sistémica (26).

O aneurisma do CA apresenta uma incidência de 8% e apresenta-se mais comumente na infância, podendo também existir na vida adulta (35). Pode desenvolver-se após endarterite infecciosa, encerramento cirúrgico ou oclusão por via percutânea e existe um maior risco associado a um peso do feto superior ao esperado para a idade gestacional, pouco controlo de diabetes gestacional da mãe e mães do grupo sanguíneo A (26) (35).

Diagnóstico

Previamente ao aparecimento de sinais detetáveis no exame objetivo, surgem outras alterações como resultado do compromisso hemodinâmico provocado pela PCA. A necessidade de maior assistência ventilatória nos 2 a 3 dias a seguir ao nascimento, que deve ser distinguida da síndrome respiratória inicial, constitui uma manifestação da PCA (10).

A presença de um sopro contínuo ou sistólico e precórdio hiperativo são sinais específicos mas não suficientemente sensíveis para a presença de PCA e são mais tardiamente detetáveis do que as alterações devidas ao compromisso hemodinâmico (10).

Assim, o diagnóstico pré-sintomático da PCA nos primeiros 4 dias de vida, depende do exame ecocardiográfico. O Doppler codificado por cor é o mais fidedigno para determinar o diâmetro do CA e prever o significado hemodinâmico da PCA, auxiliando na escolha do método terapêutico (10).

Dilatação do VE, velocidade de fluxo diastólico da artéria pulmonar esquerda por Doppler pulsado superior a 0.2 m/s, fluxo diastólico retrógrado na Ao descendente e relação AE/Ao superior a 1.5 são indicadores específicos de PCA hemodinamicamente significativa, embora sejam detetados mais tardiamente (9) (10).

Meios Complementares de Diagnóstico

Vários métodos de imagem podem ser utilizados para a identificação e caracterização do CA: ecocardiografia transtorácica, tomografia computadorizada (TC) e ecocardiografia intravascular (IVUS).

O meio de diagnóstico mais sensível é a ecografia com Doppler codificado com cor. Em conjunto com a clínica do paciente, possibilita a classificação da PCA em silencioso, pequeno, moderado e grave, e a identificação de outras alterações cardíacas associadas. No modo-M quantifica-se a função sistólica do VE e medem-se as cavidades cardíacas: num CA pequeno, a dimensão das cavidades é normal, embora possa existir um ligeiro aumento nas medidas das cavidades esquerdas; no CA moderado a grave as cavidades esquerdas estão aumentadas. O modo bidimensional mostra a morfologia do CA. O Doppler codificado por cor deteta a presença do CA e permite estimar o grau de *shunt* existente. Através do Doppler espectral pode ser obtida uma curva de pressão da AP e a pressão do VD pode ser estimada através da velocidade de pico da regurgitação da tricúspide. O fluxo da regurgitação ao nível da válvula pulmonar é usado para estimar a pressão diastólica da artéria pulmonar (1).

Considera-se uma relação entre AE/Ao superior a 1.5 um marcador de um *shunt* hemodinamicamente significativo (9). A relação aferida por ecografia entre o diâmetro da aurícula esquerda e o diâmetro da raiz aórtica, tem-se revelado imprecisa e não fiável em muitos casos, já que o cálculo é feito tendo por base as medidas adquiridas num único plano - ântero-posterior - no corte paraesternal eixo-longo no ecocardiograma transtorácico. Uma pequena alteração no plano obtido pode ter uma grande repercussão na razão AE/Ao. Outra limitação deste método consiste na possibilidade da AE sofrer uma dilatação nos planos superior-inferior e medial-lateral, e não apenas no plano ântero-posterior que é utilizado ecocardiograficamente. Em prematuros de muito baixo peso, pode ser utilizada a relação entre o volume da aurícula esquerda, aferido no plano ecocardiográfico bi-dimensional quatro câmeras, e a área da superfície corporal, como indicador de gravidade da PCA (36).

Em todos os indivíduos que ecocardiograficamente exibam um aumento de tamanho das cavidades direitas, achatamento do septo, hipertrofia do VD ou velocidade aumentado do fluxo tricúspide e/ou regurgitação pulmonar, deve ser realizada a pesquisa da presença do CA (1) (10). Em pacientes adolescentes e adultos, a ecocardiografia transesofágica demonstrou-se útil no estudo e caracterização do CA (9).

A TC permite avaliar o tamanho e a forma do CA na preparação da intervenção percutânea, existindo uma boa correlação com a ecocardiografia transtorácica (37). Em adultos a TC é utilizada para aferir a calcificação do CA bem como outras alterações anatómicas associadas à PCA (1).

A IVUS possibilita o estudo do tamanho do CA, caracteriza a estrutura interior da parede vascular, incluindo dilatações aneurismáticas e calcificações vasculares (38). Existe uma boa correlação entre os dados adquiridos na angiografia TC e na IVUS. Previamente a tratamento percutâneo, deve ser considerada a IVUS em substituição da TC, em pacientes jovens de modo a evitar a exposição à radiação e em pacientes com insuficiência renal, alergia ao contraste ou contra-indicações para a sua administração (37).

Em pacientes com PCA moderada e grave o electrocardiograma apresenta alterações coincidentes com hipertrofia ventricular esquerda, dilatação da aurícula esquerda, taquicardia sinusal ou fibrilhação auricular. Já no caso de pacientes com *shunt* pouco significativo, o electrocardiograma apresenta-se sem alterações. Em casos avançados podem ser observados no electrocardiograma sinais inespecíficos de HTP - dilatação da aurícula direita e hipertrofia biventricular (1) (10).

A radiografia do tórax pode ser completamente normal em pacientes com *shunt* pouco significativo, ou pode apresentar cardiomegália (com cavidades esquerdas aumentadas) com vasos pulmonares marcados. A AP pode ter diâmetro aumentado e em adultos mais velhos com HTP, pode ser evidente calcificação do CA (1).

Em termos analíticos existe uma evidência crescente de que o valor plasmático do péptido natriurético tipo-B (BNP) pode ser usado como biomarcador indicativo de PCA sintomática e permite guiar o seu tratamento (39). Níveis plasmáticos elevados de BNP são então indicadores de PCA sintomática e correlacionam-se com a magnitude do *shunt* aferido por ecocardiografia (40).

Estratégias Terapêuticas

A indicação para encerramento do CA persistente é um assunto controverso e que ainda não reúne consenso entre os investigadores e clínicos (41). No entanto, deve ser estabelecida uma conduta terapêutica para cada paciente até ao encerramento definitivo do CA, nos casos em que a oclusão é recomendada. O melhor momento para o encerramento com vista a diminuir a incidência de morbilidades, é ainda um assunto não consensual (10).

Os recém-nascidos prematuros estão sujeitos a várias complicações decorrentes da PCA como aumento do fluxo sanguíneo pulmonar que pode ter como consequência edema pulmonar, ventilação prolongada, potencial risco de barotrauma, hiperoxigenação, displasia broncopulmonar e doença pulmonar crónica (9) (42). Um *shunt* esquerdo-direito significativo em prematuros pode ser causa de enterocolite necrotizante, hemorragia intraventricular e morte (7) (9) (10) (43). Em recém-nascidos prematuros e de muito baixo peso recomenda-se atualmente o tratamento médico com inibidores de COX ou tratamento cirúrgico nos casos refratários, uma vez que a mortalidade e morbilidade deste procedimento em prematuros é rara (44). Devido às possíveis complicações de uma intervenção percutânea neste grupo de pacientes, o tratamento por esta via não é ainda indicado como primeira escolha (45). Recentemente, têm sido efetuados estudos de oclusão percutânea da PCA, em prematuros com peso inferior a 10Kg, que revelaram bons resultados relativamente ao número de casos de sucesso do encerramento do CA. Entre as complicações *major* deste procedimento encontram-se a embolização do dispositivo, *shunt* residual após 12 meses da intervenção e a constrição da parede vascular por manipulação do dispositivo no lúmen do vaso (45) (46). A intervenção percutânea pode ser considerada como tratamento de escolha em prematuros, com alguma precaução, mas em recém-nascidos com peso inferior a 5Kg a alternativa cirúrgica continua a ser a mais indicada, apesar de estarem descritos casos de sucesso em pacientes com peso inferior (45) (46).

Existe indicação clara para encerramento do CA em pacientes sintomáticos devido a *shunt* esquerdo-direito significativo (26). Nos casos em que existe resistência pulmonar muito aumentada ou síndrome de Eisenmenger, o encerramento da PCA está contraindicado, pois quando a RVP se sobrepõe à RVS, a existência do *shunt* direito-esquerdo atrasa a redução da pressão arterial e a insuficiência do VD. Se a RVP for moderadamente elevada, ou seja, se a razão entre RVP e RVS for superior a 0.35, a decisão de encerrar ou não o CA depende da resposta a teste vasoreactivo com inalação de óxido nítrico ou oxigénio, ou biópsia pulmonar (10) (26). Nos casos de RVP muito elevada, o encerramento do CA pode provocar um aumento da RVP acima da sistémica, baixo débito cardíaco e insuficiência ventricular direita (47).

Os pacientes com PCA e patologia vascular pulmonar avançada, não são assim candidatos a encerramento definitivo do CA, e por isso devem ser medicados com oxigénio de longa-duração, PGI₂, bloqueadores dos canais de cálcio, antagonistas da endotelina e

inibidores da fosfodiesterase tipo V. Se ao longo do *follow-up* se verificar a diminuição da RVP, pode ser considerada a oclusão do CA nestes pacientes (26).

Estratégia Conservadora

Um dos pilares que apoia a estratégia conservadora em relação à PCA é a possibilidade de encerramento espontâneo do CA (23). Esta abordagem tem a vantagem de evitar os efeitos secundários dos fármacos e das intervenções percutânea e cirúrgica. Atualmente estão já disponíveis vários estudos que apresentam bons resultados em recém-nascidos prematuros com PCA de idade gestacional inferior a 30 semanas, submetidos a uma abordagem conservadora, com 100% de encerramento espontâneo do CA, sem outras complicações (48). Outros estudos associaram a abordagem conservadora em relação à PCA com mortalidade e morbidade aumentada (49). Recém-nascidos entre as 23 e 25 semanas de gestação apresentam uma baixa taxa de encerramento espontâneo do CA (50).

Pacientes sintomáticos geralmente apresentam melhorias com administração de diuréticos, restrição de fluídos e pressão final expiratória positiva (51).

Antiarrítmicos, como a digoxina podem ser usados em pacientes com fibrilhação auricular ou flutter auricular e terapêutica anticoagulante deve ser instituída em pacientes que apresentem estes ritmos eletrocardiográficos mesmo após cardioversão (26). A terapêutica para ICC devido a PCA deve ser instituída por um curto período de tempo até ao seu encerramento (26). Quando os pacientes não respondem rapidamente ao tratamento médico anti-congestivo devem ser tratados cirurgicamente se o peso for inferior a 5Kg ou através de encerramento por via percutânea se o peso for superior ou igual a 5Kg (10).

Terapêutica Farmacológica

O tratamento médico é efetuado em recém-nascidos prematuros e baseia-se na administração de inibidores das ciclooxigenases - indometacina ou ibuprofeno que têm demonstrado semelhante eficácia no encerramento do CA persistente (52) (53).

O primeiro inibidor a ser utilizado foi a indometacina, um derivado sintético do ácido arilacético (54). Foram identificados efeitos adversos pela sua ação vasoconstritora: insuficiência renal transitória, hemorragia e perfuração gastrointestinal (55). A maioria dos clínicos utiliza um protocolo curto (3 ou menos doses) de indometacina, já que um protocolo prolongado (4 ou mais administrações) está relacionado com um aumento de efeitos secundários doença pulmonar crónica, hemorragia intraventricular, enterocolite necrotizante e lesão renal (56) (57) (58). Está provada a eficácia do uso de um protocolo curto no

encerramento do CA em prematuros com idade gestacional inferior a 29 semanas (59). A trombocitopenia constitui uma contraindicação para a administração deste fármaco, já que a indometacina interfere com a agregação plaquetarária (55).

O ibuprofeno, um inibidor mais recente derivado do ácido arilpropiónico, tem como vantagens não diminuir o fluxo sanguíneo renal, mas apresenta um maior risco de complicações a nível pulmonar em alguns estudos (54) (55) (58) (60). A eficácia da sua administração por via oral e intravenosa é semelhante (54). A lisina de ibuprofeno é indicada para uso em recém-nascidos prematuros com peso entre 500g e 1500g, com idade gestacional inferior a 32 semanas numa dose inicial de 10mg/Kg seguida de duas doses de 5mg/Kg cada uma, com um intervalo de 24 horas (61).

Tanto a indometacina como o ibuprofeno exibem o mesmo nível de incidência quanto a enterocolite necrotizante e hemorragia intraventricular (52) (62).

Recentemente tem sido testado o uso de paracetamol com bons resultados relatados quanto ao encerramento da PCA (63) (64). Estudos relatam o uso de 15mg/Kg em intervalos de 6 horas, durante 3 dias com sucesso no encerramento do CA em recém-nascidos de muito baixo peso (65). No entanto, ainda não se encontra protocolada a dose e a duração do tratamento com este fármaco, sendo necessário realizar mais estudos que permitam estabelecer a sua eficácia e posologia ideal (64).

A estratégia profilática baseia-se na administração de indometacina ou ibuprofeno nas primeiras 24 horas de vida em prematuros de muito baixo peso de modo a reduzir a incidência de hemorragia intraventricular e a necessidade de encerramento cirúrgico (10) (55) (66). A dose recomendada de indometacina é de 0.1mg/Kg em intervalos de 12 horas ou 0.2 mg/Kg em intervalos de 24 horas (67). Se a opção for o ibuprofeno, deve ser administrada a primeira dose de 10mg/Kg, nas primeiras 2 a 6 horas de vida, seguida de duas doses de 5mg/kg em intervalos de 24 horas (62). No entanto, este procedimento demonstra compromisso de resultados a longo-prazo em relação ao desenvolvimento neurológico (67). Deste modo, a estratégia profilática não é recomendada como rotina pela exposição aos efeitos secundários da indometacina e por não estarem comprovados melhores resultados a longo-prazo (68) (69).

Atualmente, é muitas vezes efetuada uma terapêutica pré-sintomática, que consiste na administração de uma dose de indometacina de 0.2mg/Kg seguida de 0.1 a 0.2 mg/Kg a cada 12 horas, no prazo de 2 a 3 dias após o nascimento, em recém-nascidos com ecocardiograma que revele PCA significativa (70) (66). Não foi demonstrada nenhuma vantagem deste tipo de abordagem em termos de mortalidade, retinopatia do prematuro, enterocolite necrotizante ou displasia broncopulmonar (71). Existem relatos de diminuição do número de dias de oxigenoterapia em pacientes com peso inferior a 1Kg, sujeitos a terapêutica pré-sintomática, ainda que não tenham demonstrado um melhor desempenho respiratório (72). No entanto, evidenciou-se uma menor necessidade de encerramento

subsequente do CA em pacientes sujeitos a terapêutica pré-sintomática (73). Não existe ainda suporte científico que permita recomendar este tipo de abordagem (69).

O BNP tem sido apontado como um bom indicador da evolução e *follow-up* em doentes submetidos a terapêutica farmacológica com indometacina já que a sua concentração plasmática diminui não só com a idade, mas também ao longo da duração do tratamento (74). Assim, a monitorização dos níveis de BNP permite reduzir o número de doses de indometacina administradas durante o tratamento, diminuindo as comorbilidades associadas a este procedimento (40).

Intervenção Percutânea

O encerramento do CA através da oclusão por via percutânea tem-se tornado ao longo dos anos o tratamento de eleição na maioria dos pacientes adultos e em crianças (26).

Os primeiros dispositivos utilizados foram os *Gianturco® coil*, não destacáveis, com fibras Dacron que promovem a trombólise. Estes dispositivos não foram concebidos especificamente para a oclusão do CA persistente e muitas vezes eram de difícil manejo, ficando em posições incorretas dando origem a embolizações (75).



Figura 3: *Gianturco® coils* de tamanhos diferentes. Adaptado de Doyle et al (76)

Mais tarde surgiram os *Nit-Occlud® coil*, sistemas especialmente desenhados para a oclusão do CA com forma cônica, coincidente com a forma do CA da maioria dos pacientes (77).

Para *shunts* maiores ou moderados, o *Amplatzer® Duct Occluder* é o mais utilizado, tendo um cabo destacável que auxilia bastante no seu posicionamento (78). É uma opção efetiva e segura em pacientes com idade inferior a 1 ano (79).



Figura 4: *Amplatzer® ductal occluder*. Adaptado de Doyle et al (76)

O *Amplatzer® Duct Occluder II Additional Sizes* constitui uma nova geração de dispositivos mais suaves, mais pequenos e com menor risco de estenose, que podem ser usados com maior eficácia em crianças, tendo sido já demonstrado o seu sucesso em crianças com peso inferior a 8 Kg (80).



Figura 5: *Amplatzer® Duct Occluder II*. Adaptado de Doyle et al (76)

A evolução dos dispositivos, bem como a experiência acumulada nas unidades de intervenção percutânea, provaram ser dois pilares fundamentais para melhores resultados

neste tipo de procedimentos (81). A escolha do dispositivo a utilizar, depende da configuração e forma do CA, assim como do mínimo diâmetro do canal (5). Deve ser considerada a experiência do operador e ainda a disponibilidade do material (82).

Em casos de CA calcificado com RVP aumentada, a intervenção percutânea apresenta vantagens sobre a opção cirúrgica que se efetua muitas vezes com *by-pass* cardiopulmonar e esternotomia (26).

A taxa de encerramento completo varia entre os 90 e 95% na maioria dos estudos efetuados (5) (9). As complicações deste tipo de intervenção são raras e incluem embolização do dispositivo, obstrução da Ao descendente ou da artéria pulmonar esquerda pela protusão do dispositivo, hemólise provocada pela alta velocidade do fluxo residual do *shunt*, trombose da artéria ou veia femoral como ponto de acesso e infecção do local de punção (10) (26) (46).

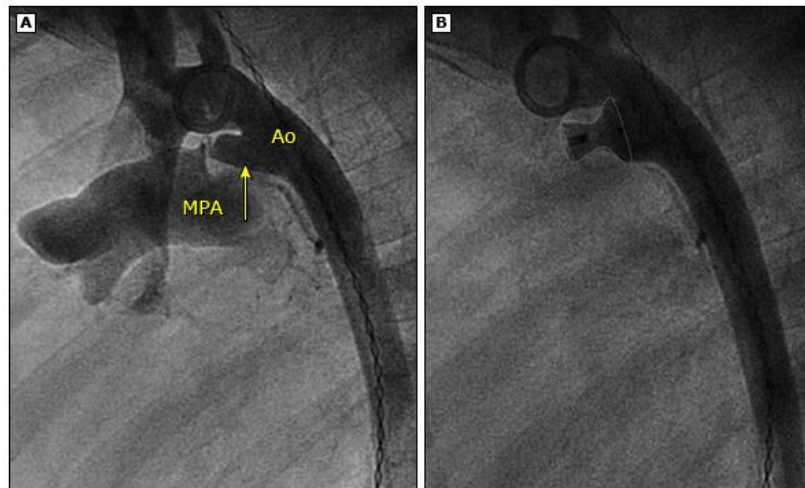


Figura 6: Encerramento percutâneo do CA. A: Angiograma demonstrando PCA (seta) com *shunt* esquerdo-direito desde a artéria aorta (Ao) para o tronco da artéria pulmonar (MPA). B: Repetição do angiograma depois do posicionamento do dispositivo *Amplatzer® ductal occluder*. Adaptado de Doyle et al (76)

Tratamento Cirúrgico

O encerramento do CA através de cirurgia deve ser considerado quando o tratamento farmacológico falha ou está contraindicado em pacientes com alterações hemodinâmicas devida a PCA (55). A partir da quarta semana de vida assiste-se a uma diminuição acentuada do sucesso terapêutico dos inibidores das COX no encerramento da PCA devido à maior maturidade do tecido do CA que se encontra mais insensível à regulação pelas prostaglandinas (7). Nestes casos, e em canais com tamanho maior, a cirurgia é normalmente o tratamento de escolha (1).

Os parâmetros diâmetro do CA/peso ao nascer superior a $5\text{mm}^2/\text{kg}$, razão do diâmetro da AE/ raiz da Ao superior a 1.5 e fluxo elevado no CA, demonstraram ser preditores da necessidade de tratamento cirúrgico em recém-nascidos de muito baixo peso com PCA (83).

Este procedimento cirúrgico é considerado relativamente seguro, com 92% de sobrevivência a 30 dias, apresentando no entanto uma alta incidência de mortalidade tardia e morbidades (84). Devido aos seus riscos deve ser analisado cada caso individualmente (10).

Existe evidência que o tratamento cirúrgico está associado a um pior desenvolvimento neurológico, doença pulmonar crônica e retinopatia do prematuro (51) (85) (86). Sabe-se também que a cirurgia primária para encerramento da PCA em recém-nascidos com peso inferior a 1500g, ou idade gestacional inferior ou igual a 32 semanas, não pode ser recomendada como fator que diminua a incidência da enterocolite necrotizante (87). A cirurgia tardia (passadas 2 semanas) em recém-nascidos de muito baixo peso, entre as 25 e 32 semanas de gestação, está associada a uma diminuição da morbidade e mortalidade (88). Atualmente, a cirurgia profilática de encerramento da PCA não é recomendada (89).

O encerramento através de cirurgia, posteriormente a uma tentativa de tratamento com indometacina, está associado a taxas elevadas de danos no desenvolvimento neurológico, dependência de oxigenoterapia e doença crônica pulmonar (84). No entanto outros estudos evidenciam que uma cirurgia seletiva, depois de falha do tratamento com indometacina não piora o desenvolvimento neurológico aos 18-36 meses (90). Verifica-se uma diminuição na taxa de mortalidade nas cirurgias pós-tratamento inicial com indometacina (91).

Comparativamente ao encerramento por via percutânea, a cirurgia está associada a maiores morbidades e maior dor (1). As possíveis complicações da cirurgia incluem hemorragia, pneumotórax, paralisia do nervo laríngeo recorrente e quilotórax (1) (10). De facto, a disфонia foi recentemente identificada com uma complicação potencial a longo-prazo, que se encontra associada ao sexo feminino, recém-nascidos de muito baixo peso, entubação de emergência e cirurgia para encerramento da PCA (92). Recomenda-se a execução de laringoscopia direta em pacientes que apresentem dificuldades respiratórias ou de deglutição após cirurgia de encerramento de PCA, pelo risco de parésia da corda vocal esquerda como complicação pós-cirúrgica em recém-nascidos de muito baixo peso (93).

Linhas Orientadoras para Adultos

As linhas orientadoras da *European Society of Cardiology* (ESC) para a oclusão do CA em pacientes adultos são apresentadas no seguinte quadro:

Quadro 3: Indicações ESC para o encerramento do CA (94), adaptado das recomendações de bolso de Cardiopatia Congénita no Adulto da Sociedade Portuguesa de Cardiologia (95)

Indicações para intervenção em canal arterial persistente	Classe ^a	Nível ^b
O CAP deve ser encerrado em doentes que não revelem sinais de sobrecarga de volume do VE.	I	C
O CAP deve ser encerrado em doentes com HAP mas com a PAP a < 2/3 da pressão sistémica ou a RVP a < 2/3 da RVS.	I	C
O encerramento por dispositivo é o método a adoptar quando seja adequado tecnicamente.	I	C
Deve ser considerado o encerramento do CAP em doentes com HAP e com a PAP > 2/3 da pressão sistémica ou a RVP > 2/3 da RVS mas ainda com <i>shunt</i> E-D (Qp:Qs > 1,5) ou em doentes cujos testes de vasoreactividade (de preferência com óxido nítrico) ou tratamentos revelem reactividade vascular pulmonar.	IIa	C
Deve ser considerado o encerramento por dispositivo em CAP pequenos com sopro contínuo (VE normal e PAP).	IIa	C
Deve ser evitado o encerramento do CAP quando silenciosos (muito reduzidos, sem murmúrio).	III	C
Deve ser evitado o encerramento do CAP com Eisenmenger e em doentes que demonstrem dessaturação dos membros inferiores induzida por exercício.	III	C

a = Classe de recomendação

b = Nível de evidência

Shunt E-D = *shunt* esquerdo-direito; VE = ventrículo esquerdo; HAP = hipertensão arterial pulmonar; PAP = pressão arterial pulmonar; CAP = canal arterial persistente; RVP = resistência vascular pulmonar; Qp:Qs = taxa de débito pulmonar para sistémico; RVS = resistência vascular sistémica.

De acordo com as recomendações de 2010 da ESC, deve ser encerrado o CA persistente nos pacientes que revelem sinais de sobrecarga do VE e naqueles com HTP em que a pressão da artéria pulmonar (PAP) é inferior a 2/3 da pressão arterial sistémica (PAS) ou a RVP é inferior a 2/3 da RVS. O método de encerramento deve ser a intervenção percutânea com o dispositivo que melhor se adaptar e estiver disponível (76) (94).

Deve ser considerado o encerramento do CA persistente em pacientes com HTP com pressão na AP superior a 2/3 da PAS ou RVP superior a 2/3 da RVS com *shunt* direito-esquerdo que tenha mostrado reatividade vascular pulmonar (94). Muitos autores consideram que o CA deve ser encerrado através de intervenção percutânea, em casos de pequeno *shunt* e sopro contínuo, sem sobrecarga de volume do VE e PAP normal, com o objetivo de evitar riscos futuros e complicações relacionadas com a PCA, nomeadamente HTP e endocardite (42).

A ESC recomenda que não se encerre o CA em pacientes assintomáticos e pacientes que apresentem síndrome de Eisenmenger e dessaturação a nível dos membros inferiores induzida por esforço (94). De facto, o encerramento do CA assintomático silencioso, hemodinamicamente não significativo, não é assunto consensual. Alguns autores recomendam a oclusão do CA patente por rotina nestes pacientes como prevenção de endocardite (96) (97). Devido ao perfil de segurança apresentado pelos métodos disponíveis, considera-se razoável o encerramento do CA como estratégia de rotina em crianças e jovens adultos com PCA assintomática ou silenciosa descoberta acidentalmente (26). Atualmente o risco de endocardite é relativamente baixo, pelo que já não é recomendada a profilaxia antibiótica

(10) (94). Assim, o risco de endocardite deve ser ponderado com os riscos de uma intervenção percutânea para encerramento do CA persistente (42). Este procedimento pode ser efetuado na infância tardia, se a PAP for menor do que a metade do valor da PAS (10).

Nos pacientes adultos a intervenção percutânea é o tratamento de primeira escolha para encerramento do CA persistente (98). Tanto a sobrecarga de volume como a prevenção da endocardite constituem indicações para o encerramento do CA, mesmo num CA de tamanho menor. Recomenda-se a utilização de dispositivos em espiral em ductos pequenos ou de *Amplatz* se o CA for de tamanho grande ou moderado (99). Pode ser considerada a opção cirúrgica nos casos em que haja formação aneurismática do CA (100).

Em adultos com PCA, os resultados do encerramento do CA revelaram-se bastante positivos, mesmo em casos com RVP pouco elevada (10).

Prognóstico

O prognóstico de pacientes com PCA não tratada depende essencialmente do tamanho do CA, do grau de *shunt* e da sobrecarga da circulação pulmonar. Em pacientes não submetidos a encerramento, com pequeno *shunt*, sem sintomas e sem repercussão hemodinâmica, o prognóstico é equiparado a pacientes sem PCA, à exceção do risco de endocardite. Os pacientes não tratados com *shunt* grande ou moderado, podem desenvolver insuficiência cardíaca, alterações estruturais a nível dos vasos pulmonares, eventualmente conducentes a HTP (9).

No encerramento percutâneo a taxa de sucesso da oclusão é superior a 90% e as complicações imediatas são raras, embora exista a possibilidade de obstrução da Ao descendente ou da artéria pulmonar esquerda (9).

Se o encerramento cirúrgico for a técnica de eleição, nomeadamente nos casos em que o encerramento por via percutânea não foi bem-sucedido ou em prematuros que não responderam ao tratamento médico, a taxa de sucesso de encerramento é superior a 95% com uma mortalidade estimada de 1 a 2% (9).

Assim que o CA é encerrado, o risco de endocardite retoma o valor normal para a população geral e as alterações hemodinâmicas são resolvidas com retorno ao normal (9).

Perspetivas Futuras

Com o avançar do conhecimento a nível genético dos fatores que influenciam a PCA, torna-se possível aferir da presença de um canal arterial persistente através de estudos genéticos (28).

Níveis de BNP elevados constituem também um bom indicador para uso clínico rotineiro em recém-nascidos prematuros para a identificação de casos de PCA (39) (40).

Futuramente, será necessária a realização de estudos que permitam a elaboração de linhas orientadoras para recém-nascidos e crianças, no que confere à indicação de encerramento da PCA, ao melhor momento para realizar a oclusão, bem como à estratégia terapêutica mais indicada (41).

O encerramento do CA através da via percutânea tende a tornar-se o método de oclusão mais indicado pela sua eficácia, baixa taxa de complicações e por ser menos invasivo do que a opção cirúrgica. Atualmente, com o desenvolvimento de novos modelos de dispositivos percutâneos para o encerramento do CA, torna-se mais seguro executar esta técnica em pacientes recém-nascidos de muito baixo peso sem o perigo de oclusão tanto da Ao como da AP (79) (80).

Conclusão

A PCA apresenta uma incidência elevada em recém-nascidos prematuros e também a termo, representando uma das cardiopatias congênitas com maior relevo, sendo mais frequente no sexo feminino. Em prematuros, relaciona-se com fatores fisiológicos próprios da prematuridade.

A imaturidade das células do CA faz com que sejam menos sensíveis aos fatores promotores do seu encerramento como o aumento da sua exposição a uma pressão parcial de oxigênio mais elevada e altas doses de bradicinina. Por outro lado, a sua sensibilidade é maior para os fatores que promovem o relaxamento muscular como as prostaglandinas circulantes, óxido nítrico e exposição a uma baixa pressão parcial de oxigênio.

Alguns genes foram identificados com potenciadores de maior risco de ocorrência de PCA, bem como alguns fatores ambientais, entre os quais a gestação imatura, a falta de exposição a glucocorticoides durante a gravidez e a infecção por rubéola no primeiro trimestre da gravidez. Os fatores genéticos e ambientais têm um efeito cumulativo num mesmo indivíduo.

O diagnóstico da PCA é baseado na clínica e nos achados ecocardiográficos, com a utilização do Doppler codificado por cor, que constitui o método mais indicado para identificar a PCA e permite aferir a gravidade do *shunt* existente.

São necessários mais estudos randomizados e controlados, a realizar futuramente, para que sejam estabelecidos critérios de seleção de pacientes para encerramento definitivo do CA, através de terapêutica médica, intervenção percutânea ou cirurgia.

O consenso atual define o tratamento percutâneo como cada vez mais seguro e eficaz, mesmo em recém-nascidos de muito baixo peso, devido aos avanços da tecnologia que permitiram criar novos dispositivos, mais apropriados. A cirurgia deve ser reservada a pacientes em que o tratamento médico não foi bem-sucedido e nos casos em que haja evidência ecocardiográfica de PCA com dimensão significativa ou que exija terapêutica ventilatória e oxigenoterapia.

Bibliografia

1. Schneider DJ, Moore JW. Congenital Heart Disease for the Adult Cardiologist Patent Ductus Arteriosus. 2006;1873–82.
2. Zielinsky P, Busato S. Prenatal effects of maternal consumption of polyphenol-rich foods in late pregnancy upon fetal ductus arteriosus. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2013 Dec;99(4):256–74.
3. Z. Stoller J, DeMauro SB. Current Perspectives on Pathobiology of the Ductus Arteriosus. *J Clin Exp Cardiol*. 2012;01(1):1–29.
4. Hoffman JIE, Hoffman JIE, Kaplan S, Kaplan S. The Incidence of Congenital Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002. p. 1890–900.
5. Rao PS. Percutaneous closure of patent ductus arteriosus: state of the art. *The Journal of invasive cardiology*. 2007. p. 299–302.
6. Deruiter MC, Munsteren C Van, Groot ACG. Insights into the Pathogenesis and Genetic Background of Patency of the. *Neonatology*. 2010;98:6–17.
7. Hamrick SEG, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics*. 2010;125:1020–30.
8. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld C. Prevalence of Spontaneous Closure of the Ductus Arteriosus in Neonates at a Birth Weight of 1000 Grams or Less. *Pediatrics*; 2006. p. 1113–21.
9. Forsey JT, Elmasry O a, Martin RP. Patent arterial duct. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:17.
10. Gournay V. The ductus arteriosus: Physiology, regulation, and functional and congenital anomalies. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104:578–85.
11. Krichenko A, Benson LN, Burrows P, Möes C a, McLaughlin P, Freedom RM. Angiographic classification of the isolated, persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion. *The American journal of cardiology*. 1989. p. 877–80.
12. De Dios A. Área de consensos y normas: Consenso de Cardiología Pediátrica. *Rev argent cardiol*. 2011;79.
13. Bökenkamp R, Raz V, Venema A, DeRuiter MC, van Munsteren C, Olive M, et al. Differential temporal and spatial progerin expression during closure of the ductus arteriosus in neonates. *PLoS One*. 2011;6(9):e23975.
14. Yajima I, Colombo S, Puig I, Champeval D, Kumasaka M, Belloir E, et al. A Subpopulation of Smooth Muscle Cells, Derived from Melanocyte-Competent Precursors, Prevents Patent Ductus Arteriosus. *PLoS One*. 2013;8(1):e53183.

15. Tarcan A, Gürakan B, Yildirim S, Özkiraz S, Bilezikçi B. Persistent pulmonary hypertension in a premature newborn after 16 hours of antenatal indomethacin exposure. *Journal of Perinatal Medicine*. 2004. p. 98–9.
16. Majed BH, Khalil R a. Molecular mechanisms regulating the vascular prostacyclin pathways and their adaptation during pregnancy and in the newborn. *Pharmacol Rev*. 2012;64(3):540–82.
17. Kawanabe Y, Nauli SM. Endothelin. *Cell Mol Life Sci*. 2011;68(2):195–203.
18. Coceani F. Oxygen sensing in the ductus arteriosus: Endothelin still a player. *Circ Res*. 2013;112:112–3.
19. Coceani F, Liu Y a, Seidlitz E, Kelsey L, Kuwaki T, Ackerley C, et al. Deletion of the endothelin-A-receptor suppresses oxygen-induced constriction but not postnatal closure of the ductus arteriosus. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2000. p. S75–7.
20. Obladen M. History of the ductus arteriosus: 1. Anatomy and spontaneous closure. *Neonatology*. 2011. p. 83–9.
21. Hong Z, Kutty S, Toth PT. Role of Dynamin Related Protein 1 (Drp1)-Mediated Mitochondrial Fission in Oxygen-Sensing and Constriction of the Ductus Arteriosus. *Circ Res*. 2013;127(5):358–66.
22. Michelakis ED, Thébaud B, Weir EK, Archer SL. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: redox regulation of O₂-sensitive K⁺ channels by a mitochondrial O₂-sensor in resistance artery smooth muscle cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2004;37:1119–36.
23. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol*. 2012;36(2):123–9.
24. Echtler K, Stark K, Lorenz M, Kerstan S, Walch A, Jennen L, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nat Med*. 2010;16:75–82.
25. Patent Ductus Arteriosus (PDA) [Internet]. [cited 2015 May 11]. Available from: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/CongenitalHeartDefects/AboutCongenitalHeartDefects/Patent-Ductus-Arteriosus-PDA_UCM_307032_Article.jsp
26. Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. *Circulation*. 2006;114:1873–82.
27. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *Journal of Pediatrics*. 2000. p. 68–72.
28. Waleh N, Hodnick R, Jhaveri N, McConaghy S, Dagle J, Seidner S, et al. Patterns of gene expression in the ductus arteriosus are related to environmental and genetic risk factors for persistent ductus patency. *Pediatr Res*. 2010;68:292–7.

29. Dagle JM, Lepp NT, Cooper ME, Schaa KL, Kelsey KJP, Orr KL, et al. Determination of genetic predisposition to patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics*. 2009;123(4):1116–23.
30. Khau Van Kien P, Wolf J-E, Mathieu F, Zhu L, Salve N, Lalande A, et al. Familial thoracic aortic aneurysm/dissection with patent ductus arteriosus: genetic arguments for a particular pathophysiological entity. *Eur J Hum Genet*. 2004;12(October 2003):173–80.
31. Zhu L, Vranckx R, Khau Van Kien P, Lalande A, Boisset N, Mathieu F, et al. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus. *Nature genetics*. 2006. p. 343–9.
32. Regalado E, Medrek S, Tran-Fadulu V, Guo D-C, Pannu H, Golabbakhsh H, et al. Autosomal Dominant Inheritance of a Predisposition to Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections and Intracranial Saccular Aneurysms. *Am J Med Genet A*. 2011;29(9):2125–30.
33. Guo D-C, Pannu H, Tran-Fadulu V, Papke CL, Yu RK, Avidan N, et al. Mutations in smooth muscle α -actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet*. 2007;39:1488–93.
34. Sadiq M, Latif F, Ur-Rehman A. Analysis of infective endarteritis in patent ductus arteriosus. *Am J Cardiol*. 2004;93:513–5.
35. Jan SL, Hwang B, Fu YC, Chai JW, Chi CS. Isolated neonatal ductus arteriosus aneurysm. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):342–7.
36. Toyoshima K, Masutani S, Senzaki H, Kawataki M, Itani Y. Left Atrial Volume Is Superior to the Ratio of the Left Atrium to Aorta Diameter for Assessment of the Severity of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low Birth Weight Infants. *Circ J*. 2014;78(7):1701–9.
37. Matthew L, Storch BM, Staniloae CS, Slater J. Evaluating Patent Ductus Arteriosus during Percutaneous Closure: Correlation between Intravascular Ultrasonography and Computed Tomographic Angiography. *Texas Hear Inst J*. 2014;41(2):238–9.
38. Thai WE, Harper RW SS. Dynamic volume 320-slice CT in the assessment of patent ductus arteriosus for percutaneous closure. *Heart*; 2010. p. 321.
39. Holmström H, Hall C, Thaulow E. Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2001;90(2):184–91.
40. Pesonen E. Role of natriuretic hormones in the diagnosis of patent ductus arteriosus in newborn infants. *Acta Paediatr*. 2001;90(4):363–5.
41. Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, Nour I. Patent ductus arteriosus in preterm infants: Do we have the right answers? *Biomed Res Int*. 2013;2013.

42. Baruteau A-E, Hascoët S, Baruteau J, Boudjemline Y, Lambert V, Angel C-Y, et al. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus: Past, present and future. *Arch Cardiovasc Dis*. Elsevier Masson SAS; 2014;107(2):122–32.
43. Hammerman C, Bin-Nun A, Kaplan M. Managing the Patent Ductus Arteriosus in the Premature Neonate: A New Look at What We Thought We Knew. *Semin Perinatol*. 2012;36(2):130–8.
44. Little DC, Pratt TC, Blalock SE, Krauss DR, Cooney DR, Custer MD. Patent ductus arteriosus in micropreemies and full-term infants: The relative merits of surgical ligation versus indomethacin treatment. *J Pediatr Surg*. 2003;38(3):492–6.
45. Park Y a, Kim NK, Park S-J, Yun BS, Choi JY, Sul JH. Clinical outcome of transcatheter closure of patent ductus arteriosus in small children weighing 10 kg or less. *Korean J Pediatr*. 2010;53(12):1012–7.
46. Kusa J, Raś M, Czeńiewicz P, Nahirny R. Less invasive percutaneous closure of persistent arterial duct in children below 10 kilos. *Postępy w Kardiol interwencyjnej = Adv Interv Cardiol*. 2013 Jan;9(2):132–5.
47. Epting CL, Wolfe RR, Abman SH, Deutsch GH, Ivy D. Reversal of pulmonary hypertension associated with plexiform lesions in congenital heart disease: a case report. *Pediatr Cardiol*. 23(2):182–5.
48. Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, Bruneel E, Van Hoestenbergh M-R, Theyskens C. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(4):F244–7.
49. Jhaveri N, Moon-Grady A, Ronald I. Clyman. Early surgical ligation versus a conservative approach for management of patent ductus arteriosus that fail to close after indomethacin treatment. *J Pediatr*. 2010;157:381–7,3871.
50. Dani C, Bertini G, Corsini I, Elia S, Vangi V, Pratesi S, et al. The fate of ductus arteriosus in infants at 23-27 weeks of gestation: From spontaneous closure to ibuprofen resistance. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2008;97(9):1176–80.
51. McNamara P, Weisz D. Patent ductus arteriosus ligation and adverse outcomes: Causality or bias? *J Clin Neonatol*. 2014;3(2):67.
52. Swartz EN. Is indomethacin or ibuprofen better for medical closure of the patent ductus arteriosus? *Arch Dis Child*. 2003;88:1134–5.
53. Johnston PG, Gillam-Krakauer M, Fuller MP, Reese J. Evidence-Based Use of Indomethacin and Ibuprofen in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatol*. 2012;39(1):111–36.
54. Romagnoli C, Bersani I, Rubortone SA, Lacerenza S, De Carolis MP. Current evidence on the safety profile of NSAIDs for the treatment of PDA. *J Matern Neonatal Med*. 2011;24(S3):10–3.

55. Rajadurai VS, Women KK. Current Controversies in the Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. 2014;
56. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2).
57. Shah S. Should a prolonged or short course of indomethacin be used in preterm infants to treat patent ductus arteriosus? *Arch Dis Child.* 2003;88(12):1132–3.
58. Kushnir A, Pinheiro JM. Comparison of renal effects of ibuprofen versus indomethacin during treatment of patent ductus arteriosus in contiguous historical cohorts. *BMC Clin Pharmacol. BioMed Central Ltd;* 2011;11:8.
59. Popat H, Kapoor V, Travadi J. Patent Ductus Arteriosus in Infants 29 Weeks Gestation - Outcomes and Factors Affecting Closure. *Indian Pediatr.* 2012;49:615–20.
60. Gimeno Navarro a., Cano Sánchez a., Fernández Gilino C, Carrasco Moreno JI, Izquierdo Macián I, Gutiérrez Laso a., et al. Ibuprofeno frente a indometacina en el tratamiento del conducto arterioso persistente del prematuro. *An Pediatría.* 2005;63(4):212–8.
61. Overmeire B Van. Common Clinical and Practical Questions on the Use of Intravenous Ibuprofen Lysine for the Treatment of Patent Ductus Arteriosus. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2007;12(3):194–206.
62. Ohlsson A, Walia R, S SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and / or low birth weight infants (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4).
63. Özdemir ÖM a, Doğan M, Küçüktaşçı K, Ergin H, Şahin Ö. Paracetamol therapy for patent ductus arteriosus in premature infants: A chance before surgical ligation. *Pediatr Cardiol.* 2014;35(2):276–9.
64. Allegaert K, Anderson B, Simons S, van Overmeire B. Paracetamol to induce ductus arteriosus closure: is it valid? *Arch Dis Child.* 2013;98(6):462–6.
65. Hammerman C, Bin-Nun a., Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Ductal Closure With Paracetamol: A Surprising New Approach to Patent Ductus Arteriosus Treatment. *Pediatrics.* 2011;128(6):e1618–21.
66. Yanowitz TD, Baker RW, Sobchak Brozanski B. Prophylactic indomethacin reduces grades III and IV intraventricular hemorrhages when compared to early indomethacin treatment of a patent ductus arteriosus. *J Perinatol.* 2003;23:317–22.
67. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:F464–6.
68. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Saigal S, Solimano A. Long-Term Effects of Indomethacin Prophylaxis. *N Engl J Med.* 2011;344(26):1966–72.

69. Bratlid D, Farstad T. Treatment of a patent ductus arteriosus in premature infants. *Tidsskr Nor Legeforen*. 2010. p. 8–11.
70. Laughon MM, Simmons M a, Bose CL. Patency of the ductus arteriosus in the premature infant: is it pathologic? Should it be treated? *Curr Opin Pediatr*. 2004;16(2):146–51.
71. Wyllie J. Treatment of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol*. 2003;8(6):425–32.
72. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol*. 2001;6(1):63–73.
73. Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD003745.
74. Choi BM, Lee KH, Eun BL, Yoo KH, Hong YS, Son CS, et al. Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics*. 2005;115(3):e255–61.
75. Hijazi A, Mazhar R, Bncelj V, Robida A. Embolization of Gianturco Coil into the Pulmonary Artery. *Tex Hear Inst J*. 1999;26(4):300–2.
76. Thomas Doyle, Kavanaugh-McHugh A, Soslow J, Hill K. Management of patent ductus arteriosus [Internet]. Uptodate. 2014 [cited 2015 Apr 9]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/management-of-patent-ductus-arteriosus>
77. Peirone A, Diaz J, Contreras A, Banille E, Cabrera M, Spillmann A, et al. Percutaneous closure of the patent ductus arteriosus using the Nit-Occlud PDA-R (reverse) device: initial experience reporting immediate and short-term results. *J Invasive Cardiol*. 2011;23(12):513–6.
78. Barwad P, Ramakrishnan S, Kothari SS, Saxena A, Gupta SK, Juneja R, et al. Amplatzer vascular plugs in congenital cardiovascular malformations. *Ann Pediatr Cardiol*. 2013;6(2):132–40.
79. Parra-bravo R, Cruz-ramírez A, Rebolledo-pineda V, Robles-cervantes J. Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus Using the Amplatzer Duct Occluder in Infants Under 1 Year of Age. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(8):867–74.
80. Eleftherakis NG, Vekiou A. Transcatheter Closure of Patent Arterial Duct With Amplatzer Duct Occluder II Additional Sizes in Children. *J Invasive Cardiol*. 2013;25(2):96–7.
81. Choi DY, Kim NY, Jung MJ, Kim SH. The results of transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus: Success rate and complications over 12 years in a single center. *Korean Circ J*. 2010;40:230–4.
82. Rao PS. Percutaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus — Current Status. *J Invasive Cardiol*. 2011. p. 517–20.

83. Braulio R, Gelape CL, Araújo FDDR, Brandão KN, Abreu LDG, Costa PHN, et al. Indicators of surgical treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates in the first week of life. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2013;28(4):504–8.
84. Lee LCL, Tillett A, Tulloh R, Yates R, Kelsall W. Outcome following patent ductus arteriosus ligation in premature infants: a retrospective cohort analysis. *BMC Pediatr*. 2006;6:15.
85. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A. Neurosensory Impairment after Surgical Closure of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low Birth Weight Infants: Results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J Pediatr*. 2007;150(3):229–34.
86. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics*. 2007;119(6):1165–74.
87. Yee WH, Scotland J. Does primary surgical closure of the patent ductus arteriosus in infants <1500 g or ≤32 weeks' gestation reduce the incidence of necrotizing enterocolitis? *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2012;17(3):125–8.
88. Sung SI, Choi SY, Park JH, Lee MS, Yoo HS, Ahn SY, et al. The timing of surgical ligation for patent ductus arteriosus is associated with neonatal morbidity in extremely preterm infants born at 23-25 weeks of gestation. *J Korean Med Sci*. 2014 Apr;29(4):581–6.
89. Mosalli R, Alfaleh K, Paes B. Role of prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: Systematic review and implications for clinical practice. *Ann Pediatr Cardiol*. 2009;2(2):120–6.
90. Wickremasinghe AC, Rogers EE, Piecuch RE, Johnson BC, Golden S, Moon-grady AJ, et al. Neurodevelopmental Outcomes Following Two Different Treatment Approaches (Early Ligation versus Selective Ligation) for Patent Ductus Arteriosus. *J Pediatr*. 2012;161(6):1065–72.
91. Sangem M, Asthana S, Amin S. Multiple Courses of Indomethacin and Neonatal Outcomes in Premature Infants. *Pediatr Cardiol*. 2008;29(5):878–84.
92. Reynolds V, Meldrum S, Simmer K, Vijayasekaran S, French N. Dysphonia in very preterm children: A review of the evidence. *Neonatology*. 2014;106:69–73.
93. Benjamin JR, Smith PB, Cotten CM, Goldstein RF, Malcolm WF, States U. Long-term morbidities associated with vocal cord paralysis after surgical closure of a patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2010;30(6):408–13.
94. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, De Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31(23):2915–57.
95. Bartnik M, Berghe G, Betteridge J, Cosentino F. Recomendações de Bolso da ESC - Cardiopatia Congénita no Adulto. 2007.

96. Giroud JM, Jacobs JP. Evolution of strategies for management of the patent arterial duct. *Cardiology in the young*. 2007. p. 68–74.
97. Fortescue EB, Lock JE, Galvin T, McElhinney DB. To Close or Not to Close: The Very Small Patent Ductus Arteriosus. *Congenit Hear Dis*. 2010;5:354–65.
98. Akagi T. Catheter intervention for adult patients with congenital heart disease. *J Cardiol. Japanese College of Cardiology*; 2012;60(3):151–9.
99. Wiyono S a, Witsenburg M, de Jaegere PPT, Roos-Hesselink JW. Patent ductus arteriosus in adults: Case report and review illustrating the spectrum of the disease. *Neth Heart J*. 2008;16(7):255–9.
100. Song S, Kim SP, Choi JH, Lee HC, Park K. Hybrid approach for aneurysm of patent ductus arteriosus in an adult. *Ann Thorac Surg. Elsevier Inc.*; 2013;95(1):e15–7.